

基于代谢组学的经典名方保元汤抗衰老作用研究

朱洁, 金晨, 李思颖, 唐殿超, 杨忠万, 邢宇兰, 段宇星, 黄慧莲*

江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 中药改良创新江西省重点实验室, 江西 南昌 330004

摘要: **目的** 基于代谢组学技术, 系统探究经典名方保元汤对 *D*-半乳糖诱导亚急性衰老模型大鼠的抗衰老作用及潜在机制, 为其抗衰老的临床应用与机制研究提供实验依据。 **方法** 将 40 只 SD 雄性大鼠随机分为对照组、模型组、维生素 E (阳性药) 组和保元汤低、高剂量 (1.3、2.6 g·kg⁻¹) 组, 除对照组外, 其余各组通过 ip 500 mg·kg⁻¹ *D*-半乳糖构建衰老大鼠模型, 各组同步 ig 给药 42 d。实验结束后检测大鼠脏器指数, 采用苏木素-伊红 (HE) 染色观察肾组织病理形态; 试剂盒检测血清及肾组织中丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平及血清尿素氮 (BUN)、肌酐 (CRE) 含量; 蛋白免疫印记法检测肾组织中凋亡相关蛋白 BCL2 相关 X 蛋白基因 (Bax)、B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2)、半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 及其剪切体 (cleaved-Caspase-3) 的表达; 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术开展血清代谢组学分析, 筛选差异代谢物并进行代谢通路富集。 **结果** 与对照组相比, 模型组大鼠各脏器指数显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001), 肾组织出现肾小球萎缩、肾小管上皮细胞坏死等病理损伤, 血清及肾组织 SOD、GSH-Px 水平显著降低、MDA 含量显著升高 ($P < 0.001$), 血清 BUN、CRE 水平显著上升 ($P < 0.001$), 肾组织 Bax 表达及 Cleaved-caspase-3/Caspase-3、Bax/Bcl-2 值显著升高、Bcl-2 表达显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001), 血清中 212 种内源性代谢物发生显著异常。与模型组相比, 保元汤各剂量可显著改善大鼠脏器萎缩及肾组织病理损伤 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 上调血清及肾组织 SOD、GSH-Px 活性, 下调 MDA 含量及血清 BUN、CRE 水平, 逆转肾组织凋亡相关蛋白的异常表达; 其中保元汤高剂量可显著回调 35 种衰老相关差异代谢物, 富集得到 25 条代谢通路, 核心调控花生四烯酸代谢、视黄醇代谢、丙氨酸-天冬氨酸和谷氨酸代谢通路。 **结论** 保元汤可通过改善衰老大鼠脏器萎缩、修复肾组织病理损伤、缓解机体氧化应激、抑制肾组织细胞凋亡, 并调控多条核心代谢通路稳态, 多维度、多靶点发挥抗衰老作用, 其对肾组织的保护作用是其抗衰老的重要机制之一。

关键词: 保元汤; 抗衰老; 氧化应激; 凋亡; 代谢组学; 肾脏保护; 人参皂苷 Rg₁; 甘草酸铵; 黄芪甲苷

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)05-1564-14

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2025.05.009

Study on anti-aging effects of classical prescription Baoyuan Decoction based on metabolomics

ZHU Jie, JIN Chen, LI Siying, TANG Dianchao, YANG Zhongwan, XING Yulan, DUAN Yuxing, HUANG Huilian

Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Preparation of the Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Objective Based on metabolomics technology, this study systematically explored the anti-aging effect and potential mechanism of the classic formula Baoyuan Decoction on *D*-galactose-induced subacute aging model rats, providing experimental evidence for its clinical application and mechanism research of anti-aging. **Methods** Forty male SD rats were randomly divided into the control group, model group, vitamin E (positive drug) group, low-dose and high-dose (1.3, 2.6 g·kg⁻¹) Baoyuan Decoction groups. Except for the control group, the other groups constructed the aging rat model by ip administration of 500 mg kg⁻¹ *D*-galactose, and all groups were given ig administration simultaneously for 42 d. After the experiment, the organ indices of rats were detected, and the pathological morphology of renal tissue was observed using hematoxylin-eosin (HE) staining; serum and renal tissue levels of

收稿日期: 2025-12-01

基金项目: 江西中医药大学校级科技创新团队发展计划 (CXTD22002); 2024 年中药科研实践创新训练项目 (24KYCX-YB038); 省级“大学生创新创业训练计划”项目 (S202510412141)

作者简介: 朱洁 (2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药分析。E-mail: 1091518256@qq.com

*通信作者: 黄慧莲 (1973—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药分析。E-mail: huilianh@163.com

malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), and serum urea nitrogen (BUN), creatinine (CRE) contents were detected using kits; the expression of apoptosis-related proteins BCL2-related X protein gene (Bax), B lymphocyte tumor-2 gene (Bcl-2), cysteine-aspartic acid protease-3 (Caspase-3) and its cleaved form (cleaved-Caspase-3) in renal tissue was detected by protein immunoblotting; serum metabolomics analysis was conducted based on UPLC-Q-TOF-MS technology to screen differential metabolites and perform metabolic pathway enrichment. **Results** Compared with the control group, the organ indices of rats in the model group were significantly decreased ($P < 0.01, 0.001$), renal tissue showed glomerular atrophy, renal tubular epithelial cell necrosis and other pathological damages, serum and renal tissue SOD, GSH-Px levels were significantly decreased, MDA content was significantly increased ($P < 0.001$), serum BUN, CRE levels were significantly increased ($P < 0.001$), bax expression and cleaved-Caspase-3/Caspase-3, Bax/Bcl-2 values were significantly increased, Bcl-2 expression was significantly decreased ($P < 0.01, 0.001$), and 212 endogenous metabolites in serum showed significant abnormalities. Compared with the model group, the high-dose groups of Baoyuan Decoction could significantly improve the organ atrophy and renal tissue pathological damage of rats ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), up-regulate the activities of serum and renal tissue SOD, GSH-Px, down-regulate MDA content and serum BUN, CRE levels, reverse the abnormal expression of apoptosis-related proteins in renal tissue; among them, the high-dose group of Baoyuan Decoction could significantly restore 35 aging-related differential metabolites, and 25 metabolic pathways were enriched, with core regulatory pathways of arachidonic acid metabolism, retinol metabolism, alanine-aspartic acid and glutamic acid metabolism. **Conclusion** Baoyuan Decoction can exert anti-aging effects through improving organ atrophy in aging rats, repairing renal tissue pathological damage, alleviating oxidative stress in the body, inhibiting renal tissue cell apoptosis, and regulating multiple core metabolic pathways homeostasis, and exerting multi-dimensional and multi-target anti-aging effects. Its protective effect on renal tissue is one of the important mechanisms of its anti-aging.

Key words: Baoyuan Decoction; anti-aging; oxidative stress; apoptosis; metabolomics; kidney protection; ginsenoside Rg₁; ammonium glycyrrhizinate; astragaloside IV

衰老是指随着年龄增长, 机体器官与组织发生退行性改变的自然生理现象。其发生发展过程复杂, 主要与氧化应激^[1]、线粒体功能障碍^[2]、免疫衰老及炎症反应^[3]等多种因素密切相关。在中医学理论中, 肾虚衰老学说明确强调了肾与衰老的紧密关联^[4], 《医学正传》有云“肾气盛则寿延, 肾气衰则寿夭”^[5], 《黄帝内经》亦指出肾为“先天之本, 生命之根”, 明确肾中精气的盛衰直接调控人体的衰老进程。

保元汤始载于明代孙志宏所著《简明医彙》, 全方由人参、黄芪、甘草、肉桂、生姜五味药材组成, 临床常用于滋补元气、护心安神。现代研究表明, 方中 5 味药材均具有显著的抗衰老活性^[6-14]。课题组前期研究已证实, 保元汤具有明显的体外抗氧化能力^[15]; 动物实验亦初步验证其延缓衰老功效, 结合相关文献报道, 保元汤可提高线虫在氧化应激及热应激条件下的生存率, 延长其平均寿命, 展现出良好的抗衰老潜力^[16-18]。此外, 保元汤中富含皂苷、黄酮类等活性成分^[19-20], 其中人参皂苷 Rg₁^[21-23]、甘草酸^[24]、黄芪甲苷^[25-26]等单体成分均已被证实具有显著的抗衰老作用。上述研究均提示保元汤可能具有潜在的抗衰老活性, 但其具体作用机制尚不十分明确。

代谢组学依托核磁共振 (NMR)、质谱 (MS) 等高通量分析技术, 可实现对内源性代谢物的定

性、定量检测及整体变化分析, 进而精准揭示生物体的真实表型特征与功能状态。目前, 该技术已在疾病诊断、药物研发、环境科学等多个领域发挥着不可或缺的重要作用^[27-29]。

基于此, 本研究以 *D*-半乳糖 (*D*-gal) 诱导衰老大鼠为模型, 系统评估保元汤对衰老大鼠肾功能、肾组织形态、氧化应激水平及内源性代谢物的影响, 并探讨其对凋亡相关蛋白表达水平的调控作用。本研究旨在明确保元汤延缓衰老的作用效果及其潜在机制, 为其抗衰老应用提供坚实的实验依据, 同时挖掘其临床转化应用价值。

1 材料

1.1 实验动物

健康 SD 雄性大鼠 40 只, 4 周龄, 体质量 200~250 g, 购于北京斯贝福生物技术有限公司, 动物生产许可证号 SYXK(赣)2022-0002。动物饲养于 SPF 级环境中, 环境温度 22~25 °C, 湿度 45%~70%, 12 h 明暗光线交替, 适应性饲养 7 d 后开始实验。本动物实验经江西中医药大学实验动物伦理委员会审批, 伦理审核申请备案编号 JZLLSC-20230228013。

1.2 实验药材及保元汤冻干粉的制作

人参 (批号 230129)、黄芪 (批号 230111)、甘

草(批号 2212102)、肉桂(批号 230105)均购于江中饮片厂;生姜购自四川省乐山市犍为县(批号 20230212),饮片由江西中医药大学黄慧莲教授鉴定为正品,分别为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎、豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao. 的干燥根、豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎、樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥树皮和姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎,执行标准均依据《中国药典》2025 年版。

取人参 11.19 g, 黄芪 22.38 g, 甘草 5.61 g, 肉桂 2.25 g, 生姜 9.00 g 置于陶罐中,加水 900 mL 浸泡 0.5 h 后,以电磁炉武火(1 800 W)加热 18 min,再用文火(800 W)煎煮 35 min,将所得药液用两层尼龙布(200 目)滤过,剩余药材加水 675 mL 进行二次煎煮,先武火加热 9 min,再文火煎煮 25 min,同法过滤后与第一次滤液合并,得保元汤煎液。70 °C 下减压浓缩至稠膏状,于-50 °C 下冷冻真空干燥 72 h,收集粉末,即得保元汤冻干粉(每 1 克冻干粉相当于生药 3.5 g)。经高效液相色谱(HPLC)法检测,保元汤冻干粉中人参皂苷 R_{g1}、甘草酸铵、黄芪甲苷的质量分数分别为 7.70、9.11、8.76 mg·g⁻¹。

1.3 主要仪器

TGL-16.5M 型高速冷冻离心机,上海卢湘仪离心机仪器有限公司;Scientz-48L 型组织研磨仪,宁波新芝生物科技股份有限公司;XW-80A 涡旋式混匀仪,上海驰唐实业有限公司;MD1000 正置显微镜,徕卡显微系统有限公司;D5100 数码相机,尼康株式会社;Tecan Spark 酶标仪,上海一忻科学仪器有限公司;Mini-PROTEAN Tetra 电泳仪、Mini Trans-Blot Cell 转膜仪及 Gel Doc XR+凝胶成像仪,伯乐生命医学产品(上海)有限公司。

1.4 主要试剂

D-gal(批号 D8310)和维生素 E(批号 V8010)均购于北京索莱宝科技有限公司;丙二醛(MDA)试剂盒(批号 A003-1)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒(批号 A005-1)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号 A001-3)、尿素氮(BUN)试剂盒(批号 C013-3-1)及肌酐(CRE)试剂盒(批号 C011-2-1)均购于南京建成生物工程研究所;BCL-2 相关 X 蛋白基因(Bax)一抗(批号 AB32503)和 B 淋

巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)一抗(批号 AB194583)购于 Abcam 公司;半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)一抗(批号 19677-1-AP)均购于武汉三鹰生物技术有限公司。

2 方法

2.1 动物分组、造模及给药

40 只雄性 SD 大鼠经 1 周适应性饲养后,采用随机分组法分为 5 组,每组 8 只,分别为对照组、模型组、维生素 E(阳性药)组及保元汤低、高剂量组。

采用 ip D-gal 法构建大鼠衰老模型,造模周期为 42 d^[30-31]。其中,对照组大鼠每天 ip 0.9%氯化钠溶液;其余各组大鼠每天 ip 溶于 0.9%氯化钠溶液的 D-gal 溶液,给药剂量为 500 mg·kg⁻¹。

给药剂量参考经典名方专家审评意见^[32],以保元汤 1 天 3 剂给药量为基础,结合实验室前期研究数据:1 个处方量的保元汤可制备 4.8 g 干膏粉,据此计算成人(体质量 70 kg)每天临床用量为 14.4 g。以大鼠临床等效剂量(1.3 g·kg⁻¹)作为保元汤低剂量,其 2 倍剂量(2.6 g·kg⁻¹)作为高剂量,所有药物均通过 ig 给予。具体给药方案如下:模型组 ig 0.3%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液;维生素 E 组 ig 溶于大豆油的维生素 E 溶液(剂量 27 mg·kg⁻¹);保元汤低、高剂量组分别 ig 溶于 0.3% CMC-Na 溶液的保元汤冻干粉溶液。给药与造模同步进行,持续 42 d。

2.2 样品收集

造模给药结束后,所有大鼠禁食 24 h,使用乌来糖对大鼠进行麻醉,腹主动脉取血后,冰上快速分离各脏器,取一侧肾组织置于 4%多聚甲醛中固定,其余各脏器称量后储存于-80 °C 以供进一步实验。

2.3 大鼠各器官脏器指数测定

腹主动脉取血后,取出心脏、肝脏、脾脏及肾脏,用冰冷的 0.9%氯化钠溶液漂洗血渍,用滤纸吸干多余的水分和血液,准确称质量后用锡箔纸包好,于-80 °C 中保存。按照各组大鼠体质量和脏器质量,计算脏器指数。

$$\text{脏器指数} = \text{脏器湿质量} / \text{大鼠体质量}$$

2.4 氧化指标及肾功能指标检测

血清样品溶解后使用蛋白定量(BCA 法)试剂盒对提取的蛋白进行定量。肾组织与高效裂解液按 1:9 进行裂解,使用组织匀浆机破碎组织,冰上裂解 1 h 后,使用冷冻离心机 4 °C, 12 000 r·min⁻¹ 离心 15 min,取上清液用 BCA 法试剂盒定量。参照

MDA、GSH-Px、SOD、BUN、CRE 试剂盒说明书对各项指标进行检测。

2.5 组织病理学观察

将冠状肾灌注后,解剖组织并在 10%福尔马林中固定 48 h,制备组织块,在切片机上切下 5 μm 厚的组织冠状切片,使用标准方案进行苏木素-伊红(HE)染色,在显微镜下观察切片并拍摄图像。

2.6 肾组织蛋白表达水平检测

采用高效蛋白裂解液提取肾组织总蛋白,利用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。蛋白样品经 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)分离后,转印至 PVDF 膜;以 5%脱脂牛奶室温封闭 2 h。随后将膜与一抗于 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 12 h,一抗稀释比例分别为: Bax (1:5 000)、Bcl-2(1:1 600)、Caspase-3(1:2 000)、 β -actin (1:50 000)。次日用 TBST 洗涤膜后,室温下与对应二抗(1:5 000 稀释)孵育 1 h。经 TBST 充分洗涤 3 次,采用 ECL 化学发光法显影,在 ChemiDocTM XRS+ 化学发光成像系统中采集条带图像,并用 Image J 软件对蛋白条带进行灰度分析。

2.7 血清代谢组学

2.7.1 血清样本前处理 取 300 μL 的血清,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 溶解后,加入预冷制的乙腈-甲醇(1:1) 1.2 mL 混合溶液,涡旋 2 min 后超声 5 min, -20 $^{\circ}\text{C}$ 静置 1 h 沉淀蛋白,4 $^{\circ}\text{C}$ 、10 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min,取 1 mL 上清液氮吹,70%乙腈 200 μL 复溶。每个样品各取 20 μL 混合后,同法制备质控(QC)样品。

2.7.2 色谱条件 采用 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (100 mm \times 1.7 μm , 2.1 μm) 色谱柱;0.1%的甲酸水(A)-乙腈(B)为流动相,梯度洗脱 0.01~5.00 min, 5% \rightarrow 35% B; 5~10 min, 35% \rightarrow 75% B; 10~20 min, 75% \rightarrow 95% B; 20~22 min, 95% B; 22.0~22.1 min, 95% \rightarrow 5% B; 22.1~25.0 min, 5% B; 柱温 40 $^{\circ}\text{C}$, 体积流量 0.25 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 进样量 3 μL 。

2.7.3 质谱条件 采用电喷雾离子源(ESI),正、负离子 ISVF 分别为 5.5 kV、-4.5 kV,去簇电压分别为 \pm 100 V,碰撞能量分别为 \pm 63 V,质量扫描范围 m/z 100~1 500,碰撞能量叠加设定为 15 V,气帘气压力为 276 kPa,数据采集时间 55 min,雾化气压力为 345 kPa,辅助气压力为 345 kPa。

2.7.4 代谢组学分析方法学验证 QC 样本是衡量测样过程中仪器稳定性和方法重复性的关键,在进样过程中,每测定完 6 个样品后穿插一针 QC,直

到样品测完。选择 QC 样品上的 10 个共有离子峰,并对其峰面积的 RSD 值进行比较,来评价结果的准确性。

2.7.5 代谢组学数据处理 利用 UPLC-Q-TOF-MS 对大鼠的血清进行代谢物分析,将所得数据导入 Markerview 软件进行数据预处理,将得到的数据(如质荷比、保留时间、分子式、峰面积等)导入 Excel 表,使用 Simca 14.1 进行主成分分析(PCA)、偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA),结合变量投影重要性(VIP)值 >1 和独立样本 t 检验 $P<0.05$,筛选贡献较大的差异代谢物;使用 HMDB (<http://www.hmdb.ca>)、Metlin (<https://metlin.scripps.edu>) 等数据库鉴定对应生物标志物,将鉴定得到的差异代谢物导入 Metaboanalysts (<https://www.MetaboAnalyst.ca>) 寻找衰老及保元汤参与调节的代谢通路。

2.8 统计分析

使用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,如果数据服从正态分布且具有方差齐性,则选用单因素方差分析(one-way ANOVA);如果数据不符合方差齐性,则选用 Tamhane's T2 进行分析检验,各组数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。 $P<0.05$,即认为数据具有统计学意义。所得数据结果使用 GraphPad Prism 10.1.2 软件进行绘图。

3 结果

3.1 脏器指数检测

如表 1 所示,与对照组相比,模型组大鼠的各脏器的脏器指数均显著降低($P<0.01$ 、 0.001),表明造模成功;与模型组相比,保元汤高剂量可显著升高衰老大鼠的心脏、肝脏、脾脏和肾脏的脏器指数($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001),表明保元汤可以改善 D-gal 所诱导的衰老模型大鼠脏器萎缩现象。

3.2 生化指标检测

3.2.1 氧化指标检测 如表 2、3 所示,与对照组相比,模型组大鼠血清及肾组织的 SOD 和 GSH-Px 水平均显著降低,MDA 显著增高($P<0.001$),表明造模模型;与模型组相比,保元汤各剂量组大鼠血清及肾组织的 SOD 和 GSH-Px 水平均显著升高,MDA 含量显著下降($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)表明保元汤可以减轻 D-gal 所诱导的衰老模型的氧化损伤。

3.2.2 肾功能指标检测 CRE 和 BUN 是反映肾脏功能的重要指标^[34-35]。如表 4 所示,与对照组相比,

表 1 各组大鼠脏器指数 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 1 Organ indices of each group of rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	心脏指数/(g·g ⁻¹)	肝脏指数/(g·g ⁻¹)	脾脏指数/(g·g ⁻¹)	肾脏指数/(g·g ⁻¹)
对照	—	0.42±0.06	2.60±0.12	0.22±0.01	0.66±0.06
模型	—	0.31±0.01 ^{###}	2.34±0.06 ^{###}	0.19±0.01 ^{##}	0.58±0.03 ^{###}
保元汤	1.3	0.32±0.01	2.41±0.06	0.20±0.02	0.60±0.03
	2.6	0.36±0.03 [*]	2.48±0.08 ^{**}	0.22±0.03 [*]	0.64±0.03 [*]
维生素 E	0.027	0.36±0.03 [*]	2.59±0.07 ^{***}	0.22±0.02 [*]	0.64±0.03 [*]

与对照组比较: ^{##}*P*<0.01 ^{###}*P*<0.001; 与模型组相比: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 ^{***}*P*<0.001。

^{##}*P*<0.01 ^{###}*P*<0.01 vs control group; ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 ^{***}*P*<0.001 vs model group.

表 2 各组大鼠的血清氧化指标检测结果 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 2 Serum oxidative indicators results in each group of rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	GSH-Px/(U·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)
对照	—	84.14±9.90	2 786.87±400.83	3.34±0.54
模型	—	54.67±10.82 ^{###}	1 738.26±167.91 ^{###}	7.88±0.90 ^{###}
保元汤	1.3	69.04±8.23 ^{**}	2 181.19±425.71 [*]	5.64±0.59 ^{***}
	2.6	69.71±7.67 ^{**}	2 398.25±274.26 ^{**}	4.70±0.60 ^{***}
维生素 E	0.027	75.01±9.95 ^{***}	2 564.02±259.90 ^{***}	4.65±0.47 ^{***}

与对照组比较: ^{###}*P*<0.001; 与模型组相比: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 ^{***}*P*<0.001。

^{###}*P*<0.01 vs control group; ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 ^{***}*P*<0.001 vs model group.

表 3 各组大鼠的肾组织氧化指标检测结果 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 3 Oxidative indicators results in kidney tissues of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	SOD/(U·mg ⁻¹)	GSH-Px/(U·mg ⁻¹)	MDA/(nmol·mg ⁻¹)
对照	—	123.42±20.03	572.30±58.04	3.45±1.01
模型	—	62.80±11.57 ^{###}	262.44±10.11 ^{###}	6.19±0.96 ^{###}
保元汤	1.3	82.81±14.93 [*]	327.02±9.46 ^{***}	4.92±0.72 [*]
	2.6	90.68±7.24 ^{**}	372.73±18.70 ^{***}	4.49±0.81 ^{**}
维生素 E	0.027	106.34±13.08 ^{***}	445.20±10.62 ^{***}	3.90±0.99 ^{***}

与对照组比较: ^{###}*P*<0.001; 与模型组相比: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 ^{***}*P*<0.001。

^{###}*P*<0.001 vs control group; ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 ^{***}*P*<0.001 vs model group.

表 4 各组大鼠的肾功能指标检测结果 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 4 Renal function indicators results in each group of rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	CRE/(μmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)
对照	—	6.37±1.60	19.06±6.19
模型	—	9.57±1.10 ^{###}	45.36±10.86 ^{###}
保元汤	1.3	8.15±0.83	34.90±11.20
	2.6	7.74±1.51 [*]	32.10±7.82 [*]
维生素 E	0.027	7.23±1.69 ^{**}	27.61±8.12 ^{**}

与对照组比较: ^{###}*P*<0.001; 与模型组相比: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01。

^{###}*P*<0.001 vs control group; ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 vs model group.

模型组大鼠 CRE 及 BUN 显著升高 (*P*<0.001), 表明衰老模型大鼠的肾功能不足; 与模型组相比, 保

元汤高剂量组能显著降低衰老模型大鼠的 CRE 和 BUN 水平 (*P*<0.05) 表明保元汤可改善亚急性衰老大鼠的肾功能不足。

3.3 组织病理学实验

如图 1 所示, 对照组大鼠肾组织结构完整, 肾小球分布均匀, 未见明显萎缩、坏死及炎症细胞浸润。与对照组相比, 模型组大鼠肾小球出现明显萎缩、分叶样改变, 部分肾小管上皮细胞发生固缩、坏死, 并伴随少量炎症细胞浸润。与模型组相比, 保元汤各剂量组大鼠肾小球萎缩及坏死程度显著减轻, 仅见少量肾小管上皮细胞疏松、水肿及脱落。上述结果提示, 保元汤对 *D*-gal 诱导的衰老大鼠肾脏病理损伤具有一定的改善作用。

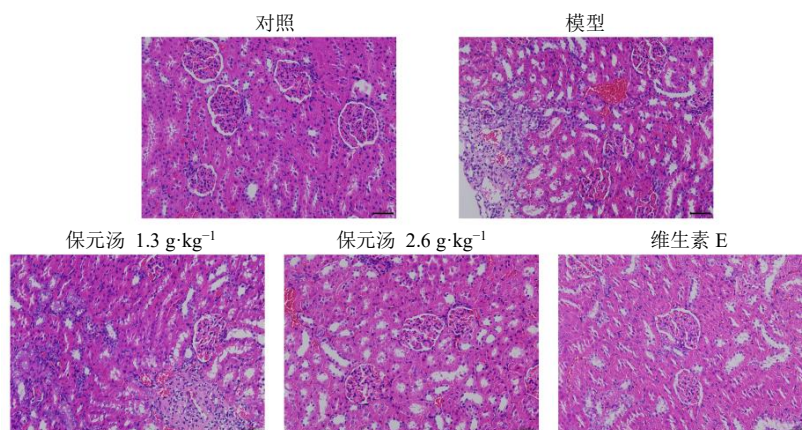


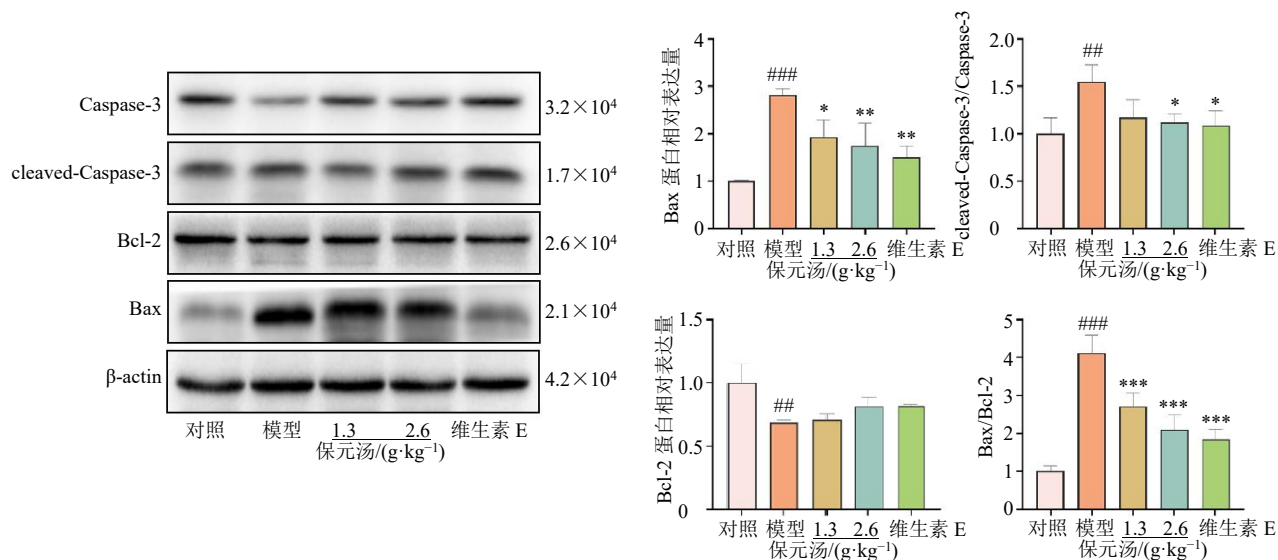
图 1 各组大鼠肾组织病理学观察结果 (×200)

Fig. 1 Histopathological observations of kidney tissues from each group of rats (×200)

3.4 蛋白免疫印迹实验

蛋白免疫印迹结果显示, 在肾组织中, 与对照组相比, 模型组的 Bax 的表达及 cleaved-Caspase-3/Caspase-3 与 Bax/Bcl-2 的表达值均显著升高, Bcl-2 蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001); 经保元汤

高剂量组干预后, Bax 表达水平及 cleaved-Caspase-3/Caspase-3 与 Bax/Bcl-2 的表达值显著下降 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), Bcl-2 蛋白表达呈上升趋势, 表明保元汤可以调节衰老大鼠肾组织中凋亡蛋白的表达。



与对照组比较: ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$; 与模型组相比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

$P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group.

图 2 各组大鼠肾组织中的凋亡蛋白表达结果 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)Fig. 2 Expression results of apoptosis-related proteins in kidney tissues of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

3.5 血清代谢组学分析

3.5.1 代谢组学方法学考察 为保障代谢组学检测数据的可靠性与准确性, 本研究对分析方法开展方法学验证, 通过对穿插于样本检测序列中的 QC 样本进行分析, 系统评估检测系统的整体稳定性。结果表明, 在正、负离子检测模式下, 从 QC 样本

中筛选的 10 个代谢物共有离子峰, 其峰面积 RSD 均小于 15%, 表明本研究整个检测分析过程中仪器系统运行稳定, 所得代谢组学数据质量可靠, 可用于后续分析。

3.5.2 各组大鼠血清代谢轮廓分析 大鼠血清样本在正、负离子模式下的代表性总离子流图见图 3,

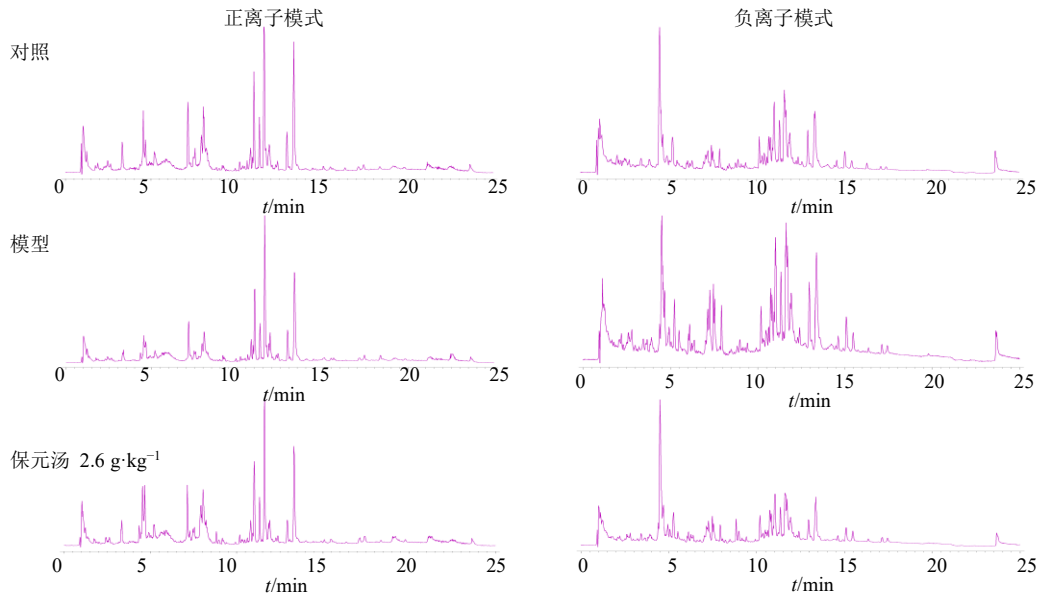
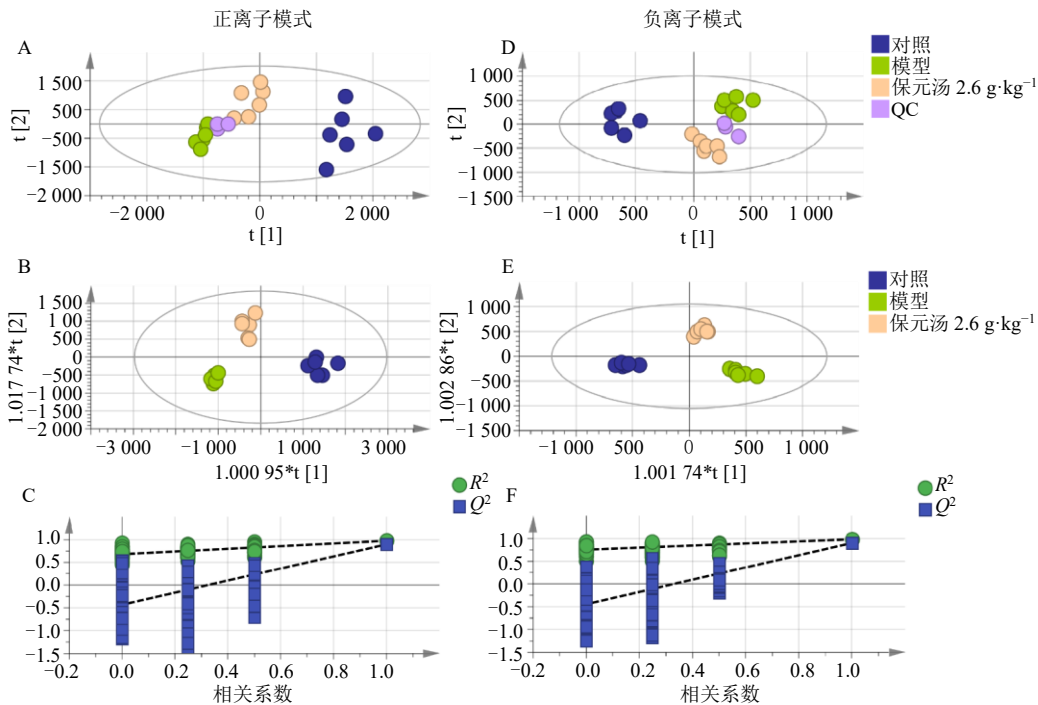


图 3 正、负离子模式下总离子流图

Fig. 3 Total ion chromatograms in positive and negative ion modes

各组血清代谢轮廓数据的聚类分析结果见图 4。PCA 得分图中, QC 样本呈紧密聚集分布, 提示检测系统稳定性良好、无明显漂移, 且各组样本实现清晰区分。OPLS-DA 分析结果显示, 正、负离子模

式下模型的 R_x^2 分别为 0.944 和 0.979, Q^2 分别为 0.632 和 0.914, 表明该模型具有较好的建模和预测能力。为进一步考察模型的可靠性, 在 OPLS-DA 分析的基础上对其进行 200 次随机响应置换检验, 结



A、D-分别为正、负离子模式下的 PCA 得分图; B、E-分别为正、负离子模式下的 OPLS-DA 得分图; C、F-分别为正、负离子模式下 OPLS-DA 模型的置换检验图。

A and D-PCA score plots for positive and negative ion modes respectively; B and E-represents the OPLS-DA scores of in positive and negative ion modes, respectively; C and F-displacement test plots of OPLS-DA model in positive and negative ion modes respectively.

图 4 保元汤干预后各组大鼠血清代谢轮廓分析 (n=6)

Fig. 4 Analysis of serum metabolic profiles in each group of rats after Baoyuan Decoction intervention (n=6)

果如图所示, 各模型的 Q^2 分别为-0.433 和-0.447, 表明该模型合理有效, 不存在过拟合现象。

3.5.3 差异性代谢物筛选 以 VIP 值 >1 、 $P < 0.05$ 且代谢物的倍数变化 (FC) 值 >1.2 或 <0.8 为筛选条件, 从各组大鼠血清代谢轮廓数据中筛选出差异性代谢物用于后续分析, 各组间差异代谢物的火山图见图 5。火山图中两侧代谢物为显著上下调的代

谢物, 上方代谢物为具有统计学意义的差异代谢物, 直观验证了各组间的代谢差异。对比模型组与对照组, 共鉴定出 212 个差异性代谢物; 经保元汤高剂量组干预后, 模型组中下调的 21 种代谢物、上调的 14 种代谢物均得到显著回调, 上述 35 种代谢物即为本研究的核心生物标志物, 具体信息见表 6。

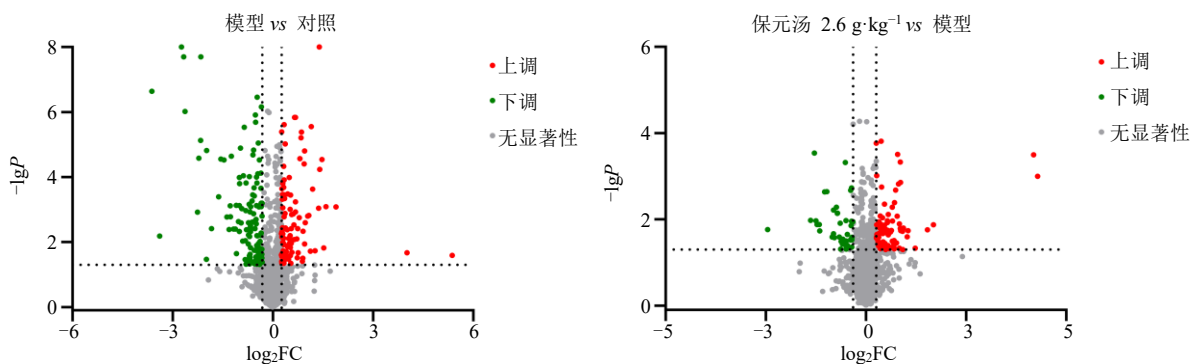


图 5 差异代谢物火山图

Fig. 5 Volcano plot of differential metabolic substances

3.5.4 代谢通路富集分析 将这 35 个标志性代谢物进行代谢通路富集分析, 综合 P 值和拓扑分析中的通路影响值显示匹配到的前 25 条代谢通路, 如图 6 所示, 其中影响值前 3 条分别为花生四烯酸代谢 (arachidonic acid metabolism)、视黄醇代谢 (retinol metabolism) 以及丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢 (alanine, aspartate and glutamate metabolism)。将筛选得到的 35 个标志性代谢物进行代谢通路富集分析, 结合 P 值与拓扑分析中的通路影响值, 共匹配得到 25 条相关代谢通路, 结果见图 7。其中通路影响值排名前 3 的代谢通路依次为花生四烯酸代谢 (arachidonic acid metabolism)、视黄醇代谢 (retinol metabolism) 及丙氨酸-天冬氨酸-谷氨酸代谢 (alanine, aspartate and glutamate metabolism)。

4 讨论

随着全球人口老龄化进程的加快, 衰老相关疾病的发病机制及干预策略愈发受到学界关注, 研发高效、易得的抗衰老药物已成为当前生物医药领域的研究热点。保元汤作为经典补益类中药方剂, 现有研究多聚焦于其心脏保护作用^[36-37]。本研究首次系统探究保元汤对 D -gal 诱导衰老大鼠内源性代谢物的调控效应, 并结合肾组织形态与功能、氧化应激及细胞凋亡等层面, 阐释其抗衰老的作用效果及

潜在机制。

衰老进程常伴随机体多脏器萎缩及形态功能异常^[38-39]。肾脏作为机体重要的代谢与滤过器官, 更易发生衰老相关的形态及功能退变, 已有研究证实, 衰老机体常出现肾功能减退、肾小球形态异常、肾小囊及肾小管管腔扩张等病理性改变^[40-41]。本研究结果显示, 保元汤可显著改善 D -gal 诱导衰老大鼠的脏器萎缩状态, 缓解其肾功能减退, 减轻肾小球萎缩及肾小管上皮细胞坏死等病理损伤, 提示保元汤对衰老大鼠的脏器结构及功能具有良好的保护作用。

氧化应激是介导衰老进程的关键因素之一^[42-43]。机体长期处于氧化应激状态时, 活性氧 (ROS) 大量蓄积, 可造成 DNA 结构与功能损伤、加速脂质过氧化进程, 并诱发细胞凋亡及炎症反应, 进而推动衰老的发展^[44-45]。MDA 作为脂质过氧化的特征性产物, 其含量可直观反映机体氧化损伤程度; SOD 是机体核心抗氧化酶, 能催化活性氧转化为过氧化氢和氧气, 其活性代表机体清除氧自由基的能力; GSH-Px 可催化过氧化氢分解, 维持细胞膜结构完整, 抵御活性氧的氧化攻击, 其活性可体现细胞内氧化应激水平。已有研究证实保元汤具有显著的抗氧化活性^[46-47], 本研究发现, 与模型组相比, 保元汤干预后大鼠血清及肾组织中 SOD、GSH-Px

表 6 保元汤对 D-半乳糖衰老模型大鼠血清中生物标志物的影响

Table 6 Effect of Baoyuan decoction on biomarkers in serum of D-galactose-induced aging rats

序号	代谢物	分子式	t/min	m/z	检出模式	模型 vs 对照			保元汤高剂量 vs 模型		
						VIP	log ₂ FC	变化	VIP	log ₂ FC	变化
1	赖氨酸	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	0.90	147.113 0	POS	1.02	-0.38	↓	1.81	0.86	↑
2	谷氨酸	C ₅ H ₉ NO ₄	1.13	130.050 2	POS	1.11	-0.33	↓	2.30	1.20	↑
3	柠檬酸	C ₆ H ₈ O ₇	1.14	191.020 7	NEG	1.36	0.26	↑	2.02	1.02	↓
4	氧戊二酸	C ₅ H ₆ O ₅	1.75	191.020 5	NEG	1.32	-0.33	↓	4.35	2.12	↑
5	L-苯丙氨酸	C ₉ H ₁₁ NO ₂	2.64	166.086 3	POS	1.10	0.32	↑	1.61	0.69	↓
6	去甲变肾上腺素	C ₉ H ₁₃ NO ₃	2.73	164.073 0	NEG	1.55	-0.38	↓	1.87	0.90	↑
7	地诺前列素	C ₂₀ H ₃₄ O ₅	7.87	389.209 7	NEG	1.38	-0.43	↓	2.32	1.22	↑
8	视黄酸	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	7.88	301.216 0	POS	1.23	-0.40	↓	1.54	0.63	↑
9	前列腺素 E2	C ₂₀ H ₃₂ O ₅	8.05	351.217 6	NEG	1.24	0.30	↑	2.25	1.17	↓
10	白三烯 C4	C ₃₀ H ₄₇ N ₃ O ₉ S	8.07	624.295 8	NEG	2.17	0.72	↑	1.85	0.89	↓
11	全反式 18-羟基维甲酸	C ₂₀ H ₂₈ O ₃	8.11	317.211 4	POS	1.60	0.33	↑	1.82	0.86	↓
12	前列腺素 D2	C ₂₀ H ₃₂ O ₅	8.27	351.217 5	NEG	1.34	0.32	↑	2.08	1.06	↓
13	四氢脱氧皮质酮	C ₂₁ H ₃₄ O ₃	8.43	389.268 6	POS	1.57	-0.45	↓	2.23	1.16	↑
14	普拉睾酮	C ₁₉ H ₂₈ O ₂	8.66	289.216 2	POS	1.56	-0.40	↓	1.86	0.90	↑
15	5-过氧基碳二酸	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	9.86	335.222 1	NEG	1.17	0.37	↑	2.08	1.06	↓
16	溶磷脂酰胆碱(20:5)	C ₂₈ H ₄₈ NO ₇ P	10.37	586.314 6	NEG	1.99	-0.60	↓	2.25	1.17	↑
17	11,12-二羟基二十碳三烯酸	C ₂₀ H ₃₄ O ₄	10.43	321.242 6	POS	1.56	-0.40	↓	2.51	1.33	↑
18	溶磷脂酰胆碱(18:3)	C ₂₆ H ₄₈ NO ₇ P	10.48	562.314 4	NEG	1.57	-0.49	↓	2.15	1.10	↑
19	鞘氨醇	C ₁₈ H ₃₇ NO ₂	10.87	300.290 3	POS	1.32	-0.40	↓	2.50	1.32	↑
20	依普利酮酯	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	10.89	335.222 9	NEG	1.23	0.33	↑	2.09	1.06	↓
21	溶磷脂酰胆碱(15:0)	C ₂₃ H ₄₈ NO ₇ P	10.93	482.323 8	POS	1.15	-0.33	↓	2.40	1.26	↑
22	二氢(神经)鞘氨醇	C ₁₈ H ₃₉ NO ₂	11.17	302.305 0	POS	1.11	-0.39	↓	1.73	0.79	↑
23	15-羟基二十碳五烯酸	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	11.42	303.231 3	POS	1.01	-0.44	↓	2.52	1.33	↑
24	11-氢过氧基亚油酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₄	11.46	277.215 8	POS	1.36	0.27	↑	1.88	0.91	↓
25	维生素 A2	C ₂₀ H ₂₈ O	11.72	285.221 0	POS	1.01	-0.32	↓	1.87	0.90	↑
26	11,12-环氧同二酸二酸	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	12.29	321.242 4	POS	1.01	-0.35	↓	2.69	1.43	↑
27	视黄醛	C ₂₀ H ₂₈ O	13.74	285.221 2	POS	1.33	0.27	↑	1.96	0.97	↓
28	9,10-环氧硬脂酸	C ₁₈ H ₃₄ O ₃	13.86	263.236 5	POS	1.12	-0.70	↓	1.98	0.99	↑
29	维生素 a	C ₂₀ H ₃₀ O	15.07	287.236 5	POS	1.27	0.32	↑	2.52	1.33	↓
30	亚油酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	15.45	281.247 1	POS	1.18	0.27	↑	3.03	1.60	↓
31	甘油磷酸胆碱(22:6/20:3)	C ₅₀ H ₈₂ NO ₈ P	17.40	856.582 4	POS	1.24	-0.48	↓	1.82	0.86	↑
32	9-氢过氧基十八碳二烯酸	C ₁₈ H ₃₁ O ₄	19.44	621.436 9	NEG	1.13	0.29	↑	2.02	1.01	↓
33	甘油磷酸胆碱(14:0/20:2)	C ₄₂ H ₈₀ NO ₈ P	22.42	780.551 3	POS	1.38	-0.36	↓	1.63	0.70	↑
34	甘油磷酸胆碱(22:6/18:2)	C ₄₈ H ₈₀ NO ₈ P	22.97	852.549 3	POS	1.15	0.31	↑	2.12	1.08	↓
35	4-磷酸泛酰巯基乙胺	C ₁₁ H ₂₃ N ₂ O ₇ PS	23.73	381.084 4	POS	1.51	-0.55	↓	2.07	1.05	↑

POS-正离子模式; NEG-负离子模式; “↑”-含量上升; “↓”-含量下降。

POS-positive ion mode; NEG-negative ion mode; “↑”-content increases; “↓”-content decreases.

活性显著升高,MDA 含量明显降低,表明保元汤可有效缓解衰老大鼠的机体氧化应激状态。

细胞凋亡是衰老的重要生物学特征,促凋亡蛋白 Bax、抑凋亡蛋白 Bcl-2 及 Caspase 级联反应的核

心分子 Caspase-3 是调控细胞凋亡的关键因子^[48-50]。本研究结果显示,模型组大鼠肾组织中 Bax 表达水平显著升高,cleaved-Caspase-3/Caspase-3 及 Bax/Bcl-2 值明显上升,而 Bcl-2 表达水平显著下降;保元汤

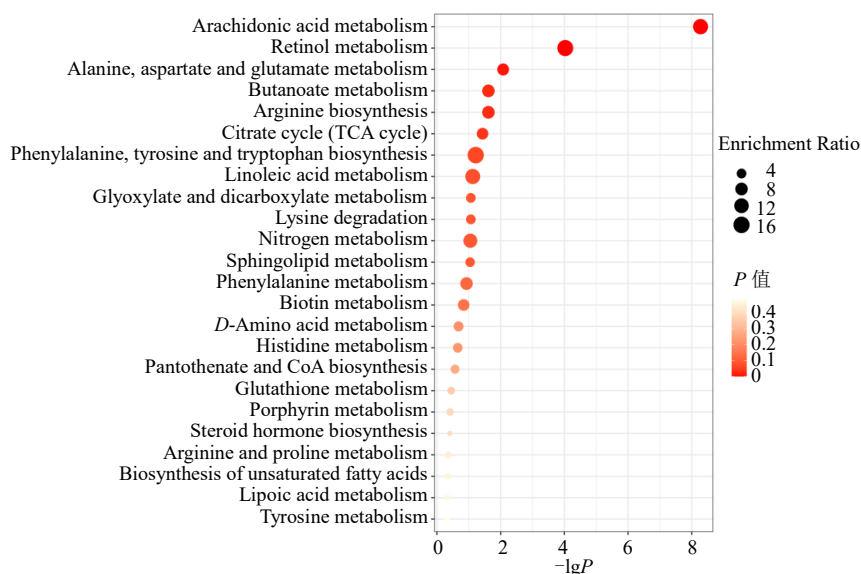


图 6 保元汤对衰老大鼠代谢通路的影响

Fig. 6 Effect of Baoyuan Decoction on metabolic pathways of aged rats

干预可逆转上述凋亡相关指标的异常变化,提示其可通过抑制肾组织细胞凋亡发挥抗衰老作用。

衰老与代谢紊乱存在复杂的双向调控关系。花生四烯酸作为亚油酸的代谢产物,是生物膜的重要组成部分;前列腺素 E₂ 作为关键的神经炎症调节因子,可激活小胶质细胞释放炎症因子,促进阿尔茨海默病的病理进展,同时其可抑制皮肤组织胶原蛋白合成,参与皮肤老化的调控,而 5-氢过氧化二十碳五烯酸(和白三烯 C₄ 可加重衰老组织的炎症反应^[51-52]。本研究代谢组学结果显示,保元汤可显著下调上述代谢物的表达水平,该作用可能与方中人参皂苷、甘草酸等活性成分相关。已有研究表明,人参皂苷 Rd 可通过调控脂多糖诱导炎症模型中花生四烯酸通路介导的类二十烷酸类炎症介质代谢发挥抗炎作用^[53];甘草酸可直接抑制花生四烯酸的代谢进程^[54];肉桂提取物则通过下调环氧合酶-2(COX-2)表达调控花生四烯酸代谢通路^[55]。

生理状态下,机体内视黄醇可转化为全反式视黄酸等活性衍生物,通过激活维甲酸受体/维甲酸 X 受体(RAR/RXR)等核受体调控基因表达。而视黄醇类化合物的异常蓄积会引发严重的氧化应激损伤^[56-57],且衰老可诱导视黄醇代谢通路发生功能性重编程,进而导致衰老相关干细胞功能衰竭,促进炎症衰老表型的形成^[58]。本研究发现,衰老模型大鼠血清中视黄醇及其衍生物含量显著升高,保元汤干预可有效回调上述代谢物水平,该效应可能与方中黄酮类成分相关。相关研究证实,甘草中的黄酮

类化合物可作用于细胞视黄酸结合蛋白 2 等靶点,调控视黄酸的胞内转运、代谢及信号传导过程,进而影响视黄醇代谢通路^[59]。

年龄增长会伴随体内氨基酸代谢紊乱,谷氨酸、精氨酸及天冬氨酸水平呈下降趋势,而丙氨酸水平则显著升高^[60-61]。本研究结果显示,衰老大鼠血清中 L-谷氨酸含量降低、L-苯丙氨酸含量升高,保元汤干预可改善该氨基酸代谢异常,该作用可能与方中人参皂苷类成分有关。已有研究表明,人参皂苷 Rb₁ 可通过调控谷氨酸转运系统及相关信号通路,调节机体内谷氨酸、精氨酸水平,进而发挥脑保护作用^[62-63]。

综上所述,保元汤可通过改善衰老大鼠脏器萎缩状态、保护肾组织形态与功能、缓解机体氧化应激、抑制肾组织细胞凋亡,并调控花生四烯酸、视黄醇及丙氨酸-天冬氨酸-谷氨酸等代谢通路,多途径、多靶点发挥抗衰老作用。后续研究可进一步探究其是否参与炎症、自噬等信号通路的调控,并深入解析其活性成分的具体作用靶点,为保元汤的抗衰老临床应用及开发提供更坚实的实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈畅. 三个对“氧化应激”的重新认识 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2024, 51(10): 2292-2297.
Chen C. Three new understandings of oxidative stress [J]. Prog Biochem Biophys, 2024, 51(10): 2292-2297.

- [2] 李国超, 秦丽, 韦丽琴, 等. 线粒体因子在衰老及其相关疾病中的研究进展 [J]. 中华老年医学杂志, 2025, 44(8): 1162-1169.
Li G C, Qin L, Wei L Q, et al. Advances in the study of mitokines in aging and its related diseases [J]. Chin J Geriatr, 2025, 44(8): 1162-1169.
- [3] 石悦暄, 李函舟, 王继达, 等. 从免疫衰老视角探讨补肾类中药在抗衰老治疗中的研究进展 [J]. 世界中医药, 2025, 20(1): 167-173.
Shi Y X, Li H Z, Wang J D, et al. Research progress on kidney-tonifying Chinese medicines in anti-aging therapy based on the perspective of immune aging [J]. World Chin Med, 2025, 20(1): 167-173.
- [4] 张家玮, 赵敏, 卢威, 等. 基于“中年振基”思想探析张景岳补肾抗衰老理论和方药应用 [J]. 中国中医药图书情报杂志, 2023, 47(5): 169-172.
Zhang J W, Zhao M, Lu W, et al. Analysis on Zhang jingyue's theory of invigorating kidney and anti-aging and the application of prescriptions based on the idea of "laying foundation at middle ages" [J]. Chin J Libr Inf Sci Tradit Chin Med, 2023, 47(5): 169-172.
- [5] 世界中医药学会联合会. 中医药干预衰老专家共识 [J]. 世界中医药, 2025, 20(15): 2602-2610.
World Federation of Chinese Medicine Societies. Expert consensus on the intervention of Chinese medicine in aging [J]. World Chin Med, 2025, 20(15): 2602-2610.
- [6] 李晓敏, 高晴晴, 赵余庆. 人参提取物及皂苷类成分在皮肤护理及护发方面的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(16): 5078-5088.
Li X M, Gao Q Q, Zhao Y Q. Research progress of *Panax ginseng* extracts and saponins in skin care [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(16): 5078-5088.
- [7] 吴涵, 董希瑶, 丛登立, 等. 蒸参水纳米乳抗皮肤衰老作用 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(23): 5738-5742.
Wu H, Dong X Y, Cong D L, et al. Anti-aging effect of steamed ginseng water nano-emulsion [J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(23): 5738-5742.
- [8] 杨淑惠, 王雨萌, 尹佳婷, 等. 基于不同模式生物评价黄芪的抗衰老作用 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(9): 827-838.
Yang S H, Wang Y M, Yin J T, et al. Evaluation of the anti-aging effects of *Astragalus membranaceus* based on different model organisms [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2023, 39(9): 827-838.
- [9] 朱嘉欢, 黄小平, 邓常清. 黄芪和当归的主要活性成分配伍促进衰老造血干细胞增殖作用的研究 [J]. 中草药, 2019, 50(1): 111-119.
Zhu J H, Huang X P, Deng C Q. Main active components combination of *Astragalus membranaceus* and *Angelica sinensis* promotes proliferation of aging hematopoietic stem cells [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(1): 111-119.
- [10] Hasan M K, Ara I, Mondal M S A, et al. Phytochemistry, pharmacological activity, and potential health benefits of *Glycyrrhiza glabra* [J]. Heliyon, 2021, 7(6): e07240.
- [11] Reigada I, Moliner C, Valero M S, et al. Antioxidant and antiaging effects of licorice on the *Caenorhabditis elegans* model [J]. J Med Food, 2020, 23(1): 72-78.
- [12] Guo Y L, Zhang Q, Zhang B, et al. Dietary cinnamon promotes longevity and extends health span via mTORC1 and autophagy signaling [J]. Aging Cell, 2025, 24(4): e14448.
- [13] 庞昕昕, 杨军, 杨洪柳, 等. 2-O-肉桂酸厚朴酚抗衰老及机制研究 [J]. 药学学报, 2023, 58(11): 3321-3329.
Pang X X, Yang J, Yang H L, et al. Anti-aging and mechanism of 2-O-cinnamic acid magnolol [J]. Acta Pharm Sin, 2023, 58(11): 3321-3329.
- [14] Matin M, Joshi T, Wang D D, et al. Effects of ginger (*Zingiber officinale*) on the hallmarks of aging [J]. Biomolecules, 2024, 14(8): 940.
- [15] 李思颖, 金晨, 刘均正, 等. 基于灰色关联度的保元汤基准样品抗氧化作用的谱效关系研究 [J]. 中医药导报, 2025, 31(2): 41-46, 56.
Li S Y, Jin C, Liu J Z, et al. Study on spectrum-effect relationship of anti-inflammation of Baoyuan Decoction (保元汤) based on gray correlation analysis [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharmacol, 2025, 31(2): 41-46, 56.
- [16] 李晓欣, 王璇, 何秀娟, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的补气古方保元汤化学成分及体内外抗氧化作用研究 [J]. 中国现代中药, 2025, 27(9): 1706-1722.
Li X X, Wang X, He X J, et al. Chemical components and *in-vitro* and *in-vivo* antioxidant effects of ancient *qi*-tonifying formula Baoyuan Decoction based on UPLC-Q-TOF-MS method [J]. Mod Chin Med, 2025, 27(9): 1706-1722.
- [17] 张训乐. 以秀丽隐杆线虫为模型初探补益药抗衰老作用 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
Zhang X L. Preliminary study on the anti-aging effect of tonic medicine by *Caenorhabditis elegans* [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2022.
- [18] Zheng Y, Ren X Y, Qi X D, et al. Bao Yuan decoction alleviates fatigue by restraining inflammation and oxidative stress via the AMPK/CRY2/PER1 signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 328: 118058.
- [19] 高文晶, 李珊珊, 向小梅, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析经典名方保元汤的物质基础 [J]. 中国实

- 验方剂学杂志, 2024, 30(22): 243-248.
- Gao W J, Li S S, Xiang X M, et al. Analysis of material basis of famous classical formula Baoyuantang based on UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(22): 243-248.
- [20] Zhang B B, Gao D Y, Xu G H, et al. Integrated multicomponent analysis based on UHPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS and network pharmacology to elucidate the potential mechanism of Baoyuan Decoction against idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Phytochem Anal, 2022, 33(5): 678-695.
- [21] 时晨. 茯苓酸、人参皂苷 Rg₁ 和梓醇的抗衰老作用研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2025.
- Shi C. Study on anti-aging effects of pachymic acid, ginsenoside Rg₁ and catalpol [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2025.
- [22] Ding R Z, Xie H P, Zhang Y, et al. Ginsenoside Rg₁ ameliorates pulmonary hypertension by inhibiting cGAS/STING mediated cell senescence [J]. Drug Des Devel Ther, 2025, 19: 6487-6504.
- [23] Wang S M, Qiao J H, Jiang C Y, et al. Ginsenoside Rg₁ delays chronological aging in a yeast model via CDC19- and SDH2-mediated cellular metabolism [J]. Antioxidants, 2023, 12(2): 296.
- [24] 龚雪. 甘草三萜类化合物甘草酸通过免疫系统影响衰老的作用机制 [D]. 石河子: 石河子大学, 2022.
- Gong X. Mechanism of action of glycyrrhizic acid a triterpenoid of licorice, in affects aging through the immune system [D]. Shihezi: Shihezi University, 2022.
- [25] 郭文玉, 高佳佳, 段玮丽, 等. 黄芪甲苷通过抑制 STING 通路减轻 D-半乳糖诱导的心肌细胞衰老和凋亡 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2026, 47(1): 133-142.
- Guo W Y, Gao J J, Duan W L, et al. Astragaloside IV alleviates D-galactose-induced cardiomyocytes senescence and apoptosis by inhibiting the STING pathway [J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2026, 47(1): 133-142.
- [26] 易明, 罗焯, 吴露, 等. 黄芪甲苷通过抑制 PINK1/Parkin 通路调控细胞线粒体自噬减轻 D-半乳糖诱导的内皮细胞衰老 [J]. 南方医科大学学报, 2025, 45(11): 2427-2436.
- Yi M, Luo Y, Wu L, et al. Astragaloside IV alleviates D-gal-induced endothelial cell senescence by promoting mitochondrial autophagy via inhibiting the PINK1/Parkin pathway [J]. J South Med Univ, 2025, 45(11): 2427-2436.
- [27] 王燕, 王静, 梁华. 四物汤调节自然衰老小鼠脂质代谢紊乱的代谢组学研究 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(10): 2755-2765.
- Wang Y, Wang J, Liang H. Metabolomic study on regulation of lipid metabolism disorders in naturally aging mice by Siwu Decoction [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(10): 2755-2765.
- [28] 陈禹竹, 吴丹丹, 徐博学, 等. 基于肾脏代谢组学探讨知母皂苷治疗糖尿病肾病大鼠的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(11): 3088-3096.
- Chen Y Z, Wu D D, Xu B X, et al. Investigation of mechanism of action of *Anemarrhena* saponin in preventing diabetic nephropathy in rats based on renal metabolomics [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(11): 3088-3096.
- [29] 郭思凡, 蔡莹, 张爱华. 基于代谢组学的中药药效评价、药效物质发现及作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(11): 2338-2346.
- Guo S F, Cai Y, Zhang A H. Research advance in efficacy evaluation, active substances and action mechanism of traditional Chinese medicine based on metabonomics [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(11): 2338-2346.
- [30] 赵凡凡, 周玉枝, 高丽, 等. D-半乳糖致衰老大鼠模型的研究进展 [J]. 药学学报, 2017, 52(3): 347-354.
- Zhao F F, Zhou Y Z, Gao L, et al. Advances in the study of the rat model of aging induced by D-galactose [J]. Acta Pharm Sin, 2017, 52(3): 347-354.
- [31] 王继凤, 刘晓冉, 隋欣, 等. 基于 cAMP/PKA/CREB 信号通路独参汤对衰老模型大鼠认知功能障碍的影响 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2021, 47(4): 865-873.
- Wang J F, Liu X R, Sui X, et al. Effect of Dushen Tang on cognitive dysfunction of aging model rats based on cAMP/PKA/CREB signal pathway [J]. J Jilin Univ Med Ed, 2021, 47(4): 865-873.
- [32] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录 (第一批)》的通知 [EB/OL]. (2018-04-13). https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5429153.htm. National Administration of Traditional Chinese Medicine Notice on the Release of Directory of Ancient Classic Formulas (First Batch) [EB/OL]. (2018-04-13). https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5429153.htm.
- [33] 徐叔云. 药理实验方法学 药理实验方法学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 202-204.
- Xu S Y. *Pharmacological Experimental Methodology* [M]. 3rd Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 202-204.
- [34] Chung K W, Dhillon P, Huang S Z, et al. Mitochondrial damage and activation of the STING pathway lead to renal inflammation and fibrosis [J]. Cell Metab, 2019, 30(4): 784-799.e5.
- [35] Wang X K, Wu T, Yang Y X, et al. Ultrasmall and highly

- biocompatible carbon dots derived from natural plant with amelioration against acute kidney injury [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 63.
- [36] 孟慧, 王启新, 卢文吉, 等. 保元汤调控 AT1/P38 MAPK/TGF- β 途径改善心肌纤维化防治心力衰竭的机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(5): 2292-2297.
Meng H, Wang Q X, Lu W J, et al. Mechanism of Baoyuan Decoction on improving myocardial fibrosis and treating heart failure via regulating AT1/P38 MAPK/TGF- β pathway [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2019, 34(5): 2292-2297.
- [37] 李淑慧, 王雅, 田军, 等. 古代经典名方保元汤的药效物质基础及其分子水平机制的研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(21): 6971-6987.
Li S H, Wang Y, Tian J, et al. Research on pharmacodynamic substances and molecular mechanism of ancient classical formula Baoyuan Decoction [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(21): 6971-6987.
- [38] 张延进, 马雅鸽, 杨雄超, 等. 葛根发酵产物延缓衰老小鼠器官功能衰退的作用机制 [J]. *食品与机械*, 2024, 40(12): 109-117.
Zhang Y J, Ma Y G, Yang X C, et al. Mechanism of fermentation products of *Puerariae lobatae* Radix in delaying organ function decline in aging mice [J]. *Food Mach*, 2024, 40(12): 109-117.
- [39] 华伊, 周玉春, 睦荣春, 等. 固本延龄丸通过 NF- κ B 信号通路拮抗小鼠肝衰老作用及其机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(7): 1367-1374.
Hua Y, Zhou Y C, Sui R C, et al. Effect of Guben Yanling pills in antagonising liver aging in mice through NF- κ B signaling pathway and its mechanism [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2024, 40(7): 1367-1374.
- [40] 冯丹丹, 周荧, 庞子瑶, 等. *D*-半乳糖诱导的衰老大鼠肾 S100A8/9 及介导的 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路的变化 [J]. *中国实验动物学报*, 2025, 33(6): 823-835.
Feng D D, Zhou Y, Pang Z Y, et al. Changes in S100A8/9 and NLRP3/Caspase-1/interleukin-1 β pathway in kidney-aging rats induced by *D*-galactose [J]. *Acta Lab Animalis Sci Sin*, 2025, 33(6): 823-835.
- [41] 李怡, 李学智, 何昕璐. 基于 miR-34a/sirt1/p53 信号通路探讨温和灸对血管和肾脏的抗衰作用 [J]. *针刺研究*, 2025, 50(11): 1286-1296.
Li Y, Li X Z, He X L. Mild moxibustion attenuates vascular and renal aging in senescent rats by regulating the miR-34a/sirt1/p53 signaling pathway [J]. *Acupunct Res*, 2025, 50(11): 1286-1296.
- [42] Ionescu-Tucker A, Cotman C W. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 107: 86-95.
- [43] 苏放, 王小芳, 何谷, 等. 人参皂苷 Rh₁ 通过 Sirt3/Nrf2/HO-1 通路调控氧化应激和改善紫外线诱导的皮肤老化作用研究 [J]. *药学学报*, 2026, 61(1): 173-183.
Su F, Wang X F, He G, et al. Ginsenoside Rh₁ ameliorates UV-induced skin aging by regulating oxidative stress via the Sirt3/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Acta Pharm Sin*, 2026, 61(1): 173-183.
- [44] Shaw P X, Werstuck G, Chen Y. Oxidative stress and aging diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 569146.
- [45] Ahmad Hajam Y, Rani R, Ganie S Y, et al. Oxidative stress in human pathology and aging: Molecular mechanisms and perspectives [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 552.
- [46] 魏柯健, 俞静静, 苏洁, 等. 探讨保元汤加减方通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路对小鼠的抗疲劳作用 [J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(12): 1716-1727.
Wei K J, Yu J J, Su J, et al. Study on the anti-fatigue effect of modified Baoyuan Decoction through the AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2023, 46(12): 1716-1727.
- [47] 元仙颖, 高子任. 保元汤对阿霉素诱导大鼠心肌损伤的改善作用及 PERK/eIF2 α /CHOP 信号通路影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(6): 3549-3553.
Yuan X Y, Gao Z R. Improving effect of Baoyuan Decoction on myocardial injury and effects of PERK/eIF2 α /CHOP signaling pathway in adriamycin induced rats [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(6): 3549-3553.
- [48] Li L, Zhang H, Chen B B, et al. BaziBushen alleviates cognitive deficits and regulates Sirt6/NRF2/HO-1 and Sirt6/P53-PGC-1 α -TERT signaling pathways in aging mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114653.
- [49] Yuan J Y, Ofengeim D. A guide to cell death pathways [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(5): 379-395.
- [50] Unnisa A, Greig N H, Kamal M A. Inhibition of Caspase 3 and Caspase 9 mediated apoptosis: A multimodal therapeutic target in traumatic brain injury [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(4): 1001-1012.
- [51] Saeki K, Yokomizo T. Identification, signaling, and functions of LTB₄ receptors [J]. *Semin Immunol*, 2017, 33: 30-36.
- [52] Qian C, Wang Q, Qiao Y S, et al. Arachidonic acid in aging: New roles for old players [J]. *J Adv Res*, 2025, 70: 79-101.
- [53] 麦旦提. 基于花生四烯酸代谢通路研究中药活性成分对脂多糖诱导炎症模型影响 [D]. 上海: 上海交通大学, 2017.

- Mai D T. Study on the effects of Chinese traditional medicine on lipopolysaccharide-induced inflammation model based on metabolism pathway of arachidonic acid [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2017.
- [54] 茹仁萍, 吴锡铭, 方红英. 甘草酸 18H 差向异构体对慢性肝损伤小鼠花生四烯酸代谢的影响 [J]. 中国药业, 2001, 10(9): 29-30.
- Ru R P, Wu X M, Fang H Y. Effect of 18H epimer of glycyrrhizic acid on arachidonic acid metabolism in mice with chronic liver injury [J]. China Pharm, 2001, 10(9): 29-30.
- [55] 孔维桂, 刘丽丽, 王瑶, 等. 肉桂提取物调控 COX-2 的表达改善大鼠良性前列腺增生 [J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(4): 409-416.
- Kong W G, Liu L L, Wang Y, et al. *Cinnamomum cassia* Prsel extract via regulate COX-2 expression to alleviate benign prostatic hyperplasia in rats [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2024, 41(4): 409-416.
- [56] Wang Y L, Song X, Geng Y. Effects of IC₅₀ dose of retinol on metabolomics of RAW264.7 cells [J]. J Food Biochem, 2020, 44(8): e13327.
- [57] Kim Y K, Hammerling U. The mitochondrial PKC δ /retinol signal complex exerts real-time control on energy homeostasis [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2020, 1865(11): 158614.
- [58] 史彦斌. 视黄醇代谢通路的转变对滑膜间充质干细胞衰竭的影响及其机制研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2024.
- Shi Y B. Effects of retinol metabolic pathway changes on synovial mesenchymal stem cell failure and its mechanism [D]. Changsha: Central South University, 2024.
- [59] 张霞, 张芳, 赵建军, 等. 甘草中黄酮类化合物的网络药理学研究 [J]. 中国药房, 2019, 30(11): 1529-1534.
- Zhang X, Zhang F, Zhao J J, et al. Research on network pharmacology of flavonoids from *Glycyrrhiza uralensis* [J]. China Pharm, 2019, 30(11): 1529-1534.
- [60] Rajeswari T S, Radha E. Metabolism of the glutamate group of amino acids in rat brain as a function of age [J]. Mech Ageing Dev, 1984, 24(2): 139-149.
- [61] Rzepiński Ł, Kośliński P, Gackowski M, et al. Amino acid levels as potential biomarkers of multiple sclerosis in elderly patients: Preliminary report [J]. J Clin Neurol, 2022, 18(5): 529-534.
- [62] 马青. 基于谷氨酸转运探讨人参皂苷 Rb₁ 对脑缺血的保护作用及其机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- Ma Q. Investigation of the Protective Effect and Mechanism of Ginsenoside Rb₁ on Cerebral Ischemia Based on Glutamate Transport [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2022.
- [63] 杨银平, 律广富, 张乔, 等. 基于细胞代谢组学技术的人参皂苷 Rb₁ 对 SH-SY5Y 细胞保护机制研究 [J]. 分析化学, 2019, 47(1): 49-58.
- Yang Y P, Lü G F, Zhang Q, et al. Metabolomics study of protection mechanism of ginsenoside Rb₁ on injury of SH-SY5 Y cell induced by glutamic acid [J]. Chin J Anal Chem, 2019, 47(1): 49-58.

[责任编辑 孙英杰]